

AP20 Rec'd PCT/PTO 21 APR 2006

Verfahren und Vorrichtungen zur Probenablage auf  
einem elektrisch abgeschirmten Substrat

5

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Probenablage mit den Merkmalen des Oberbegriffs von Anspruch 1, insbesondere Verfahren zur Bildung von Probenarrays in Kompartimenten von Reaktionssubstraten oder Reaktionsplatten, wie zum Beispiel Mikrotiterplatten, und Vorrichtungen zur Umsetzung derartiger Verfahren.

Es ist allgemein bekannt, in der Biochemie und Gentechnik chemische Reaktionen mit geringsten Probenvolumen unter Verwendung einer Arraytechnik durchzuführen, bei der die Reaktanden als Probenanordnungen (Arrays) auf Substraten deponiert, zur Reaktion gebracht und beobachtet werden. Typischerweise werden als Substrate Glasoberflächen verwendet, auf die kleinste Probenmengen (z. B. pl-Volumen) beispielsweise mit so genannten Picking-Spotting-Werkzeugen aufgebracht werden. Picking-Spotting-Werkzeuge besitzen den Vorteil, dass die Proben mit einer hohen Ortsgenauigkeit positioniert werden können. Nachteilig ist jedoch, dass ihr Betrieb zeitaufwendig ist und besondere Anforderungen an das Substrat und seine räumliche Zugänglichkeit stellen. Alternativ können die Proben berührungslos mit piezoelektrischen Dispensern auf das Substrat aufgebracht werden, die Vorteile in Bezug auf die Geschwindigkeit und Anwendbarkeit bei verschiedenen Substratformen besitzen.

30

Die berührungslose Probenablage, bei der also kein Kontakt zwischen dem Probendispenser und der Substratoberfläche gegeben ist, kann allerdings eine verminderte Genauigkeit der Probenpositionierung besitzen. Die Probentropfen- oder Parti-

kel bewegen sich entlang einer Flugbahn vom Probendispenser zum Substrat, wobei der Verlauf der Flugbahn nur bei einer sorgfältigen Dispenserkalibrierung bekannt ist und leicht durch äußere Einflüsse gestört sein kann. Dies stellt insbesondere bei der Erzeugung von Arrays mit hohen Probendichten ein Problem dar.

Besondere Probleme können auftreten, wenn die berührungslose Probenpositionierung auf Substraten erfolgt, die zumindest teilweise aus Kunststoffen bestehen. Erfahrungen in der Praxis haben gezeigt, dass es bisher nicht möglich war, mit piezoelektrischen Dispensern auf Kunststoffsubstraten dichte Arrays mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit herzustellen.

15

Ein besonderes Interesse besteht an der Bildung von Arrays auf den Böden der Kompartimente von Reaktionsplatten, wie zum Beispiel Mikrotiterplatten oder Nanotiterplatten. Diese Reaktionsplatten besitzen in der Regel aus Kunststoff hergestellte Näpfe. Wenn mit piezoelektrischen Dispensern Proben in die Näpfe geschossen werden, landen die Proben häufig nicht an den beabsichtigten Positionen am Napfboden, sondern z. B. an den Napfwänden.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Probenablage mit berührungslos arbeitenden Dispensern bereitzustellen, mit dem die Nachteile herkömmlicher Dispensiertechniken vermieden werden und das sich insbesondere durch eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bei der Probenablage auszeichnet. Die bisher an kunststoffbasierten Substraten beobachteten Ungenauigkeiten sollen vermieden und erhöhte Probenarray-Dichten ermöglicht werden. Das verbesserte Verfahren soll insbesondere die Probenablage in den Kompartimenten von Reaktionsplatten, wie z. B. Mikrotiterplatten

oder Nanotiterplatten ermöglichen. Weitere Aufgaben der Erfindung bestehen in der Bereitstellung verbesserter Vorrichtungen zur Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Probenablage. Die Vorrichtungen sollen insbesondere eine genaue und reproduzierbare, hochdichte Probenablage ermöglichen und mit bekannten Arraytechniken kompatibel sein.

Diese Aufgaben werden durch Verfahren und Vorrichtungen mit den Merkmalen gemäß den Patentansprüchen 1, 12 oder 26 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen und Anwendungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Verfahrensbezogen beruht die Erfindung auf der allgemeinen technischen Lehre, bei der Probenablage von mindestens einer tropfen- oder partikelförmigen Probe auf einer Substratoberfläche wenigstens einen Teil des Weges (Dispensierweg, Flugbahn), der von der Probe vom berührungslos arbeitenden Probendispenser zur Substratoberfläche zurückgelegt wird, gegen elektrische Felder abzuschirmen. Die Erfinder haben festgestellt, dass die bei der herkömmlichen Probenablagetechnik beobachtete Ungenauigkeit durch elektrische Störfelder verursacht wird, die von durch einzelnen, bspw. durch Reibungselektrizität auf der Substratoberfläche gebildeten Ladungen ausgehen. Durch eine elektrostatische Abschirmung wenigstens des in der Nähe der Substratoberfläche verlaufenden Teils des Dispensierweges werden die störenden elektrischen Felder kompensiert. Damit wird die Ablageposition nur noch durch die Eigenschaften und Betriebsparameter des Probendispensers und nicht mehr wie bei den herkömmlichen Dispensiertechniken durch zufällig verteilte Störfelder beeinflusst. Des Weiteren stellt die Abschirmung vorteilhafterweise eine passive Korrektur dar, die im Unterschied zum Betrieb von herkömmlichen elektrostatischen Dispensern keine aktive Steuerung der Tropfenabgabe erfordert. Weitere Einzelheiten der vorteilhaften

Wirkung der erfindungsgemäßen Abschirmung werden unten unter Bezug auf die Figuren 1 und 2 erläutert.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird  
5 zur Abschirmung gegen die elektrischen, von der Substratober-  
fläche ausgehenden Störfelder mindestens eine Abschirmelekt-  
rode verwendet, die wenigstens einen Teil der Flugbahn der  
Probe umspannt oder umgibt oder entlang dieses Teils der  
Flugbahn verläuft. Die Abschirmelektrode wirkt wie ein Fara-  
10 day'scher Käfig. Die Erfinder haben festgestellt, dass die  
Abschirmelektrode einerseits nicht die Substratoberfläche be-  
rühren muss und andererseits nicht bis zum Probendispenser  
reichen muss, sondern insbesondere den Teil der Flugbahn ab-  
schirmen muss, in dem die Störfelder Kraftwirkungen entfal-  
15 ten, die von der Bewegungsrichtung der Proben abweichen.

Die erfindungsgemäß verwendete Abschirmelektrode kann gemäß  
einer bevorzugten Variante durch ein vom Substrat trennbares  
Bauteil mit mindestens einer Elektrodenhülse gebildet sein,  
20 durch die mindestens eine Flugbahn der Proben verläuft. Der  
Vorteil einer separaten Abschirmelektrode besteht darin, dass  
diese bei geometrischer Anpassung an die Substratformate für  
herkömmliche Substrate als Zusatzteil verwendet werden kann.  
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Probenablage ist somit mit  
25 herkömmlichen Substraten durchführbar, die ggf. für bestimmte  
Prozessschritte in Bezug auf die Temperaturbeständigkeit oder  
Formhaltigkeit optimiert sind. Die Verwendung der mindestens  
einen Elektrodenhülse als Abschirmelektrode besitzt den zu-  
sätzlichen Vorteil, dass diese zeitlich vor den Dispensier-  
30 schritten auf oder über dem Substrat angeordnet werden kann,  
so dass die Kompatibilität mit herkömmlichen Dispensiertechni-  
ken gegeben ist.

Gemäß einer zweiten Variante kann die Abschirmelektrode durch eine elektrostatisch abschirmende Beschichtung auf dem Substrat gebildet werden. Schließlich kann die Abschirmelektrode durch das Substrat selbst oder wenigstens einen Teilbereich des Substrats gebildet werden, wenn diese aus einem elektrisch leitfähigen Material bestehen. Bei diesen Varianten ergeben sich Vorteile in Bezug auf einen kompakten und mit herkömmlichen Dispensiertechniken kompatiblen Substrataufbau.

Erfindungsgemäß können Kombinationen der genannten Varianten zur Gestaltung der Abschirmelektrode vorgesehen sein. Die Abschirmelektrode kann zum Beispiel durch eine Kombination aus einem separaten Bauteil und einer Substratbeschichtung gebildet werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann sich die Abschirmelektrode auf einem freien Potential befinden, also elektrisch isoliert von der Umgebung angeordnet sein. Die Erfinder haben festgestellt, dass die Präsenz der Abschirmelektrode auch ohne Verbindung mit einem Bezugspotential bereits ausreicht, um die geringen, von den auf der Substratoberfläche lokalisierten Ladungen verursachten Felder zu kompensieren. In der Abschirmelektrode wird eine sehr geringe Ladungsmenge influenziert, die sich problemlos auf der Abschirmelektrode verteilt, ohne weitere Störfelder zu bilden.

Alternativ kann die Abschirmelektrode mit einem bestimmten elektrischen Bezugspotential verbunden werden, um eine verbesserte Abschirmungswirkung zu erzielen. Vorzugsweise wird als Bezugspotential das Massepotential (Erdpotential) verwendet.

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ergibt sich bei der Probenablage auf Substraten (Reaktionsplatten) mit Kammern oder Kompartimenten, die durch Kompartimentwände voneinander separiert sind. Da an den Kompartimentwänden befindliche Ladungen potentiell die stärksten elektrische Kräfte ausüben könnten, deren Richtung von der Bewegungsrichtung der Probe hin zur jeweiligen Ablageposition abweicht, wird die erfindungsgemäße Abschirmelektrode besonders wirkungsvoll, wenn sie in die Kompartimente eingesetzt wird, so dass die von den seitlichen Wänden der Kompartimente oder Näpfe ausgehenden Störfelder abgeschirmt werden. Die Abschirmelektrode erstreckt sich vorzugsweise über die Höhe von Kompartimentwänden, die über die Substratoberfläche ragen.

Die genannten Vorteile zeigen sich besonders bei der Bildung von Probenarrays, also bei der Ablage von einer Vielzahl von Proben an eng benachbarten Ablagepositionen in den Kompartimenten, da die zu den verschiedenen Ablagepositionen des Probenarrays führenden Probenwege oder Flugbahnen gemeinsam mit einer Abschirmelektrode abgeschirmt werden können. Vorteilhafterweise wirkt sich die Abschirmung für alle Dispensierschritte in gleicher Weise aus, so dass Probenarrays mit hoher Dichte und Reproduzierbarkeit gebildet werden können.

Wenn die Proben oder Probenarrays auf den Böden der Kompartimente (Kammern) von Reaktionsplatten abgelegt werden, ergeben sich weitere Vorteile in Bezug auf die stabile Positionierung der Abschirmelektrode an den Kompartimentwänden und andererseits für die weitere Verarbeitung der Proben oder Probenarrays in den Kompartimenten. So wird vorzugsweise als Reaktionsplatte eine an sich bekannte Mikro- oder Nanotiterplatte mit einer matrixartigen Anordnung von Näpfen verwendet, auf deren Böden die Proben oder Probenarrays abgelegt werden. Da-

mit ist eine Kompatibilität mit folgenden Prozessschritten unter Verwendung der Mikro- oder Nanotiterplatte gegeben.

Wenn zur elektrischen Abschirmung eine Abschirmelektrode mit mehreren Elektrodenhülsen verwendet wird, die entsprechend der geometrischen Verteilung Kompartimente oder Näpfe der Reaktionsplatte angeordnet sind, können sich Vorteile für eine besonders einfache Handhabung der Abschirmelektrode ergeben.

10 Vorrichtungsbezogen wird die genannte Aufgabe der Erfindung gemäß einem ersten Gesichtspunkt durch die Bereitstellung eines Substrats mit einem Substratkörper gelöst, auf dessen Oberfläche mindestens eine Ablageposition für die Aufnahme mindestens einer Probe vorgesehen ist, wobei das Substrat mit  
15 einer Abschirmelektrode zur elektrostatischen Abschirmung von Störfelder oberhalb der Ablageposition ausgestattet ist. Vorteilhafterweise werden mit der Abschirmelektrode störende elektrische Felder beseitigt, so dass Fehlpositionierungen bei der Probenablage mit berührungslos arbeitenden Proben-  
20 dispensern vermieden werden.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält die Abschirmelektrode mindestens eine Elektrodenhülse. Die Elektrodenhülse ist allgemein ein sich in einer  
25 Längsrichtung erstreckendes, hohles Bauteil mit einer bspw. runden oder eckigen Querschnittsfläche. Die Elektrodenhülse wird auf dem Substrat oberhalb der Ablageposition so angeordnet, dass die Längsrichtung im Wesentlichen parallel zur Bewegungsrichtung der Probe bei der Probenablage verläuft. Die  
30 Elektrodenhülse kann bspw. in Form eines Zylinders, eines Kegelstumpfs oder eines Schachtes gebildet sein und ein kompaktes, flächig geschlossenes oder netz- oder stabförmig unterbrochenes Wandmaterial besitzen.

Gemäß einer vorteilhaften Variante der Erfindung ist an einem Ende der Elektrodenhülse ein umlaufender Haltekragen vorgesehen, mit dem die Elektrodenhülse am Substrat oder einer Halteeinrichtung, wie z. B. einer Justiereinrichtung angebracht werden kann.

Gemäß einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung umfasst die Abschirmelektrode eine Vielzahl von Elektrodenhülsen, die parallel nebeneinander in einer Reihe oder einer Ebene angeordnet sind. Es können bspw. die Haltekragen zu einer durchgehenden Basisplatte verbunden sein, von der die Elektrodenhülsen abstehen und die entsprechend den Positionen der Elektrodenhülsen jeweils Durchgangsbohrungen aufweist.

Besondere Vorteile für die Anwendung der Erfindung bei entwickelten Prozesstechniken der Biochemie ergeben sich, wenn das Substrat in an sich bekannter Weise durch eine Reaktionsplatte mit einer Vielzahl von Kompartimenten, wie z. B. durch eine Mikro- oder Nanotiterplatte mit einer Vielzahl von Näpfen gebildet wird und die Elektrodenhülsen mit einer Anordnung entsprechend der Kompartimentanordnung der Reaktionsplatte, also bspw. matrixförmig in geraden Reihen und Spalten entsprechend der Anordnung von Näpfen von Mikro- oder Nanotiterplatten miteinander verbunden sind.

Wenn gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung eine Justiereinrichtung zur Einstellung der Position der Abschirmelektrode relativ zum Substrat vorgesehen ist, können sich Vorteile für die Handhabung des Substrats bei weiteren Prozessschritten ergeben. So kann bspw. die Abschirmelektrode so am oder über dem Substrat positioniert werden, dass eine gegenseitige Berührung vermieden wird. Damit wird eine Substratkontamination durch die Abschirmelektrode vermieden. Ge-



mäß bevorzugten Varianten der Erfindung besitzt die Justiereinrichtung insbesondere eine Höheneinstellung und/oder eine Lateraleinstellung, mit denen entsprechend die Höhe der Abschirmelektrode über der Ebene des Substrats oder die Seitenausrichtung der Abschirmelektrode insbesondere relativ zu den Kanten des Substrats oder den Kompartimentwänden einstellbar ist.

Wenn gemäß einer weiteren Gestaltung der Erfindung der Haltekragen einer Elektrodenhülse oder die Basisplatte einer Vielzahl von Elektrodenhülsen mit einem Elektrodenanschluss zur Verbindung mit einem Referenzpotential, wie z. B. dem Massepotential ausgestattet ist, können sich Vorteile für die Handhabung der Abschirmelektrode und insbesondere deren Einbindung in einen Versuchsaufbau oder ein Dispensiergerät ergeben.

Erfindungsgemäß wird die Abschirmelektrode vorzugsweise aus Metall oder einem leitfähigen Kunststoff gebildet. Die Verwendung von Metall kann für die Reinigung und Wiederverwendbarkeit der Abschirmelektrode von Vorteil sein. Die Verwendung von Kunststoff vereinfacht die Herstellung von Einwegprodukten.

Gemäß einer abgewandelten Ausführungsform der Erfindung ist die Abschirmelektrode mit dem Substrat fest verbunden. Sie wird bspw. durch eine Beschichtung auf der Substratoberfläche in der Umgebung der Ablageposition für die Probe gebildet. Wenn das Substrat eine Reaktionsplatte mit einer Vielzahl von Kompartimenten, wie z. B. eine Mikro- oder Nanotiterplatte mit einer Vielzahl von Näpfen umfasst, ist die Beschichtung für eine wirksame Abschirmung vorzugsweise auf den Innenwänden der Kompartimente (insbesondere Näpfe) und auf der Oberseite der Reaktionsplatte vorgesehen. Alternativ kann die Ab-

schirmelektrode durch das Substrat selbst gebildet werden, wobei in diesem Fall das Substrat vorzugsweise zumindest teilweise aus leitfähigem Kunststoff besteht. Entsprechend ist eine aus leitfähigem Kunststoff hergestellte Mikro- oder Nanotiterplatte ein unabhängiger Gegenstand der Erfindung. Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt der Erfindung wird die o. g. Aufgabe vorrichtungsbezogen durch die Bereitstellung einer Abschirmelektrode für mindestens ein Kompartiment einer Reaktionsplatte gelöst, wobei die Abschirmelektrode mindestens eine Elektrodenhülse an einem Haltekragen oder einer Basisplatte aufweist, wobei der Haltekragen oder die Basisplatte zur Auflage auf der Reaktionsplatte derart eingerichtet ist, dass jeweils eine Elektrodenhülse jeweils in ein Kompartiment der Reaktionsplatte ragt.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Abschirmelektrode einen plattenförmigen Verbund einer Vielzahl von Elektrodenhülsen, die matrixartig in geraden Reihen und Spalten auf einer Basisplatte angeordnet sind, die entsprechend den Positionen der Elektrodenhülsen Durchgangslöcher aufweist. Vorteilhafterweise kann die erfindungsgemäße Abschirmelektrode mit einer Form hergestellt werden, die mit den gängigen Reaktionsplattenformaten, wie mit den Formaten der Mikro- oder Nanotiterplatten kompatibel ist. Für eine verbesserte Handhabung der Abschirmelektrode kann diese mit einer Eingriffseinrichtung zum Eingriff eines Greifwerkzeugs eines Roboters und/oder mit einer Justiereinrichtung zur Höhen- und/oder Seiteneinstellung relativ zur Reaktionsplatte ausgestattet sein.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Metallhülse zur elektrostatischen Abschirmung bei der Ablage von Proben oder Probenarrays mit berührungslos arbeitenden Dispensers auf einer Reaktionsplatte.

Vorteilhafte Anwendungen der Erfindung sind in der medizinischen oder biochemischen Diagnostik gegeben, wie zum Beispiel in der Lebensmittelüberwachung oder in der Labordiagnostik.

5 Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung werden aus der Beschreibung der beigefügten Zeichnungen ersichtlich. Es zeigen:

10 Figuren 1 und 2: schematische Illustrationen der Wirkung der erfindungsgemäßen elektrostatischen Abschirmung,

15 Figuren 3 bis 6: Ausführungsformen erfindungsgemäßer Abschirmelektroden, die jeweils eine einzelne Elektrodenhülse aufweisen,

20 Figuren 7 bis 9: Ausführungsformen erfindungsgemäßer Abschirmelektroden, die jeweils eine Vielzahl von Elektrodenhülsen aufweisen, und

Figur 10: eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Abschirmelektrode, die eine schachtförmige Elektrodenhülse aufweist, und

25 Figuren 11 bis 13: weitere Ausführungsformen erfindungsgemäßer Abschirmelektroden.

30 In den Figuren 1 und 2 ist das Prinzip der erfindungsgemäßen elektrostatischen Abschirmung von Störfelder bei der Probenablage schematisch illustriert. Bei der herkömmlichen Probenablagetechnik (Figur 2) wird mit einem berührungslos arbeitenden, z. B. piezoelektrisch betätigten Probendispenser 20 eine tropfen- oder partikelförmige Probe 10 zu einem Substrat 30 geschossen. Das Substrat 30 umfasst einen Substratkörper

31, auf dessen Oberfläche durch Kompartimentwände 33 mindestens ein Kompartiment 34 gebildet wird, auf dessen Boden 35 sich eine Ablageposition 32 zur Probenaufnahme befindet.

Durch die Kompartimentbildung wird die Ablageposition 32 von weiteren Substratbereichen in der Umgebung räumlich und stofflich abgegrenzt. Das Substrat 30 besteht bspw. komplett aus Kunststoff (z. B. Polystyrol oder Polypropylen) oder aus einem Verbund aus Glas (Substratkörper 31) und Kunststoff (Kompartimentwände 33).

Durch Reibungselektrizität oder andere Aufladungserscheinungen können sich auf den Kunststoffoberflächen Ladungsträger an lokalen Potentialminima sammeln. Wegen der fehlenden elektrischen Leitfähigkeit der verwendeten Kunststoffe können die Ladungsträger nicht abfließen. Beispielhaft ist in Figur 2 eine Ladung 36 illustriert, von der ein elektrisches Feld mit der beispielhaft gezeigten Potentiallinie 37 ausgeht. Das elektrische Feld 37 bildet ein Störfeld für die Bewegung der Probe 10 zur Ablageposition 32.

Die Probe 10 ist beispielsweise ein Flüssigkeitstropfen aus einer wässrigen Lösung mit einem Durchmesser von z. B. 50 bis 70 µm und einem Volumen von z. B. 100 pl. Er erfährt z. B. durch Aufladungsprozesse bei der piezoelektrischen Tropfenerzeugung und/oder durch Dipolwechselwirkungen eine Aufladung, so dass eine Wechselwirkung mit dem Störfeld 37 auftritt. Es wird bspw. eine anziehende oder eine abstoßende Kraftwirkung auf die Probe 10 gebildet. Die gestrichelt eingezeichnete Flugbahn 11 der Probe 10 wird von der Ablageposition 32 in die Umgebung abgelenkt. Diese Ablenkung ist von der zufälligen Verteilung der Ladungen auf der Oberfläche des Substrates abhängig und damit nicht durch eine Kalibrierung des Dispensers 20 erfassbar.

Zur Vermeidung der unerwünschten Lenkung der Probe 10 erfolgt erfindungsgemäß eine elektrostatische Abschirmung des Störfeldes 37 (Figur 1). Es wird ein feldfreier Raum geschaffen, durch den die Flugbahn 11 entsprechend einem vorgegebenen Bewegungsa-  
5 wegsablauf z. B. bei Verwendung eines ruhenden Proben- dispensers 20 geradlinig oder bei Verwendung eines bewegten Probendispensers 20 gekrümmt verläuft. Die Abschirmung des Störfeldes 37 erfolgt gemäß der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung mit der Abschirmelektrode 40, die mit Massepo-  
10 tential verbunden ist. Der Probendispenser 20 ist vorzugsweise über der Abschirmelektrode 40 und getrennt von dieser angeordnet. Die Probe 10 folgt exakt der gewünschten Flugbahn 11 hin zur Ablageposition 32.

15 Die Figuren 3 bis 6 und 10 zeigen verschiedene Varianten einer Abschirmelektrode 40, die jeweils eine Elektrodenhülse 41 und einen Haltekragen 42 umfasst.

Gemäß Figur 3 ist die Abschirmelektrode 40 zum Einhängen in  
20 ein Kompartiment 34 des Substrats 30 eingerichtet. Die Elektrodenhülse 41 besitzt einen Außendurchmesser, der geringer als der Innendurchmessers des Kompartiments 34 ist. Mit dem Haltekragen 42 ruht die Abschirmelektrode 40 auf der Oberseite des Substrats 30. Die Länge der Elektrodenhülse 41 ist ge-  
25 ringer als die Tiefe des Kompartiments 34 gewählt, so dass zwischen dem unteren, freien Ende der Elektrodenhülse 41 und dem Boden 33 des Kompartiments 33 ein Abstand  $\Delta z$  verbleibt.

Die Schaffung des Abstandes  $\Delta z$  besitzt den Vorteil, dass der  
30 Boden 33 durch die Abschirmelektrode 40 nicht kontaminiert oder mechanisch beschädigt werden kann. Der Abstand  $\Delta z$  kann in Abhängigkeit von den übrigen Dimensionen des Kompartiments 34 und der Abschirmelektrode 40 so gewählt werden, dass die Flugbahn der Probe praktisch unbeeinflusst bleibt. Die Elekt-

rodenhülse 41 kann mit einer Pinzette oder einem magnetischen Greifer in das Kompartiment 34 eingesetzt werden.

Das in Figur 3 schematisch illustrierte Substrat 30 kann bspw. ein Teil einer Mikro- oder Nanotiterplatte sein. Im Falle einer Mikrotiterplatte besitzt das Kompartiment 34 bspw. eine Tiefe von 10 mm bis 12 mm und einen Durchmesser von 6 mm bis 7 mm. Die Elektrodenhülse 41, die aus Edelstahl besteht, besitzt entsprechend eine axiale Länge von z. B. 13 mm und einen Durchmesser, der kleiner als der Innendurchmesser des Kompartiments gewählt ist, so dass eine berührungslose Einführung der Hülse in das Kompartiment möglich ist. Mit den genannten Dimensionen ist es vorteilhafterweise möglich, auf dem Boden 3 des Kompartiments 34 ein Probenarray 12 mit einer Matrixanordnung von  $12 \cdot 8$  Proben anzuordnen. Bei der Verwendung von Nanotiterplatten werden entsprechend geringere Dimensionen verwendet. Allgemein kann ein Probenarray in Abhängigkeit von der konkreten Anwendung mindestens 2, vorzugsweise 6 bis 100 oder mehr Proben umfassen.

Figur 4 zeigt eine weitere Variante einer erfindungsgemäßen Abschirmelektrode 40 mit einer Elektrodenhülse 41 und einem Haltekragen 42. Diese Abschirmelektrode 40 kann analog zu Figur 3 in ein Kompartiment eines Substrats eingehängt oder alternativ auf ein Substrat mit einer flächigen, ebenen Oberfläche aufgesetzt werden. In diesem Fall dient der Haltekragen 42 als Stützfläche, die die gewünschte Ablageposition auf dem Substrat (nicht dargestellt) umgibt.

Figur 5 illustriert einen Aufbau analog zu Figur 3, bei dem Merkmale einer Justiereinrichtung 50 dargestellt sind. Mit der Justiereinrichtung 50 erfolgt eine Halterung der Abschirmelektrode 40 mit einer bestimmten Position relativ zur Ablageposition 32. Hierzu ist je nach den Eigenschaften des

verwendeten Substrats eine Höheneinstellung 51 und/oder eine Lateraleinstellung 52 vorgesehen. Die Höheneinstellung 51 besteht bspw. aus einem oder mehreren Haltestäben, deren oberes, freies Ende eine Auflage für den Haltekragen 42 der Abschirmelektrode 41 bildet und deren unteres Ende bspw. am Rand des Substratkörpers 31 verschiebbar befestigt ist. Für die Lateraleinstellung 52 sind analog ein oder mehrere Stäbe vorgesehen, deren oberes, freies Ende wiederum eine Auflage für den Haltekragen 42 bilden und die an geeigneten Positioniereinrichtungen, z. B. Schienen auf der Substratoberfläche verschiebbar oder verstellbar angeordnet sind. Bei der Verwendung der Justiereinrichtung 50 kann die Abschirmelektrode 40 vorteilhafterweise ohne direkten Kontakt zwischen der Abschirmelektrode 40 und dem Substratkörper angeordnet werden. Die Positionierung der Abschirmelektrode 40 kann insbesondere auch ohne Kompartimentwände (gestrichelt eingezeichnet) erfolgen.

Figur 6 zeigt eine Variante der Abschirmelektrode 40 mit der Justiereinrichtung, bei der ein seitliches Anstecken bspw. an ein streifenförmiges Substrat vorgesehen ist. Abweichend vom illustrierten Ausführungsbeispiel können mehrere Höheneinstellungen 51 oder zusätzlich Lateraleinstellungen vorgesehen sein.

25

Die Figuren 7, 8 und 9 illustrieren Ausführungsformen der Erfindung, bei denen die Abschirmelektrode 40 eine Abschirmmaske bildet, die eine Vielzahl von Elektrodenhülsen 41a, 41b, 41c ... aufweist, die an einer gemeinsamen Basisplatte 43 angeordnet sind. Jede Elektrodenhülse 41a, 41b, 41c ... wird durch einen rohr- oder hohlzylinderförmigen Vorsprung auf der Basisplatte 43 gebildet, die entsprechend den Positionen der Elektrodenhülsen Durchgangsbohrungen aufweist. Die geometrische Anordnung der Elektrodenhülsen 41a, 41b, 41c, ... ent-

30

spricht der geometrischen Anordnung der Näpfe einer Mikrotiterplatte. In den Figuren sind beispielhaft 96 Abschirmelektroden 40 gezeigt, die für das 8 · 12 - Format einer 96-Napf-Mikrotiterplatte vorgesehen sind.

5

Die schematische Draufsichten in den Figuren 7 und 8 (oben) illustrieren die Matrix-Anordnung der Elektrodenhülsen in geraden Reihen und Spalten. Figur 8 illustriert zusätzlich schematisch Eingriffseinrichtungen 44, die am Rand der Basisplatte 43 vorgesehen sind. Die Eingriffseinrichtungen 44 dienen dem Eingriff eines Handhabungswerkzeugs, wie z. B. eines Greifwerkzeugs eines Roboters. Des Weiteren zeigt Figur 8 bei Bezugszeichen 45 einen Elektrodenanschluss zur Verbindung der Abschirmelektrode 40 mit einem Bezugspotential. Im unteren Teil der Figuren 7 und 8 ist jeweils schematisch eine Seitenansicht der Basisplatte 43 mit den abstehenden Elektrodenhülsen 41a, 41b, 41c, ... gezeigt.

Figur 9 illustriert eine Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Substrats 30, das mit einer Abschirmelektrode 40 ausgestattet ist. Das Substrat 30 enthält eine an sich bekannte 96-Napf-Mikrotiterplatte aus Kunststoff. Auf der Oberseite der Mikrotiterplatte 30 sind die Probenkompartimente (Näpfe) vorgesehen, die in der Darstellung von Figur 9 durch die Abschirmelektrode 40 verdeckt sind. An den Ecken der Mikrotiterplatte 30 befinden sich Vorsprünge, die als Höheneinstellung 51 dienen.

Im Betriebszustand wird die Abschirmelektrode 40 mit den in die Näpfe der Mikrotiterplatte weisenden Elektrodenhülsen auf die Oberseite der Mikrotiterplatte und insbesondere auf die Vorsprünge 51 aufgelegt. Je nach den konkreten Betriebsbedingungen (insbesondere Stärke der erwarteten Störfelder, Volu-



men der abgelegten Proben) kann die Abschirmelektrode 40 über einen Elektrodenanschluss mit Massepotential verbunden sein.

Die in den Figuren 7 bis 9 illustrierte Abschirmelektrode 40 ist bspw. aus Edelstahl hergestellt. Die Elektrodenhülsen sind durch Hartlöten auf der Basisplatte befestigt. Die Höhe der Elektrodenhülsen beträgt bspw. 13 mm. Die Dicke der Basisplatte beträgt bspw. 1 mm. Die Abschirmelektrode 40 kann je nach der verwendeten Reaktionsplatte mit einem veränderten Format der Elektrodenhülsen Geometrie und -anordnung gebildet sein. Es können insbesondere einzelne Elektrodenhülsenreihen und/oder Elektrodenhülsen mit einem rechteckigen Querschnitt vorgesehen sein. Die Basisplatte kann in Elektrodenteile zerlegbar sein.

15

Gemäß einer abgewandelten Gestaltung kann die Basisplatte 43 der Abschirmelektrode 40 wie ein Deckel einer herkömmlichen Mikrotiterplatte gebildet sein. In diesem Fall ist am äußeren Rand der Basisplatte 43 ein umlaufender, abgewinkelter Streifen 48 (siehe Figur 8, unten) vorzugsweise mit einer Breite vorgesehen, der geringfügig größer oder gleich der Dicke der Mikrotiterplatte gewählt ist. Der Streifen 48 bildet in diesem Fall die Höheneinstellung zur Positionierung der Abschirmelektrode 40 über der Mikrotiterplatte. Die Abschirmelektrode 40 kann selbst als Deckel der Mikrotiterplatte verwendet werden, wobei vor der Erstbenutzung auf der Oberseite der Basisplatte ggf. eine Abdeckfolie vorgesehen ist.

Figur 10 zeigt eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Abschirmelektrode 40 mit einer einzelnen Elektrodenhülse 41, die an die geometrische Form eines Substrats 30 (gestrichelt gezeichnet) mit mindestens einem kastenförmigen Kompartiment 34 angepasst ist. Die Abschirmelektrode 40 wird durch eine passend zugeschnittene und gebogene Metallplatte

oder -folie gebildet, die einen rechteckigen, ebenen Haltekragen 42 mit einer inneren Öffnung aufweist, von der in das Kompartiment 34 ragend Abschirmflügel 47 abgebogen sind. Aus Übersichtlichkeitsgründen sind nur zwei Abschirmflügel 47 gezeigt. Die Abschirmflügel 47 bilden die schachtförmige Elektrodenhülse 41 zur erfindungsgemäßen Abschirmung des Innenraumes des Kompartiments gegen Störfelder insbesondere von den Kompartimentwänden 33.

10 In den Figuren 11 und 12 sind Ausführungsformen der Erfindung gezeigt, bei denen die Abschirmelektrode durch eine Abschirmbeschichtung 46 auf dem Substrat 30 gebildet wird. Bei einem Substrat mit einer Kompartimentstruktur (Figur 10) ist die Abschirmbeschichtung 46 auf der Oberseite und den Innenseiten  
15 der Kompartimentwände 34 vorgesehen. Bei einem komplett ebenen, unstrukturierten Substrat (Figur 11) befindet sich die Abschirmbeschichtung 46 in der Umgebung der gewünschten Ablageposition 32. Die Abschirmbeschichtung 46 besteht bspw. aus einem inerten Metall (z. B. Gold) oder einem leitfähigen  
20 Kunststoff (z. B. Polythiofene, Polyaniline, Polypyrole, Polyvinylidenfluoride o. dgl.). Die Dicke der Abschirmbeschichtung 46 ist vorzugsweise im Bereich von 10 µm bis 0.5 mm gewählt. Sie wird beispielsweise durch Bedampfung oder Tauchbeschichtung hergestellt.

25

Figur 12 illustriert die Variante einer Abschirmelektrode, bei der diese durch einen Teil des Substrats, nämlich durch die Kompartimentwände 33 gebildet wird. Das Substrat 30, das bspw. wie eine Mikro- oder Nanotiterplatte aufgebaut ist und  
30 eine Bodenplatte 33 aus Glas aufweist, besitzt eine Kompartimentstruktur aus leitfähigem Kunststoff (siehe oben). In diesem Fall wird die Funktion der Abschirmelektrode durch die Kompartimentwände 33 übernommen. Alternativ zu der in Figur 12 gezeigten Ausführungsform der Erfindung kann auch die kom-

platte Reaktionsplatte, insbesondere Mikro- oder Nanotiterplatte aus leitfähigem Kunststoff hergestellt sein.

Die in der Beschreibung, den Zeichnungen und den Ansprüchen  
5 offenbarten Merkmale der Erfindung können einzeln oder in  
Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren  
verschiedenen Ausgestaltungen von Bedeutung sein.

**PATENTANSPRÜCHE**

- 5 1. Verfahren zur Probenablage, bei dem mindestens eine Probe  
(10) auf einem Substrat (30) angeordnet wird, mit den Schrit-  
ten:
- Positionierung eines Probendispensers (20) über dem Sub-  
strat (30), und
  - 10 - Betätigung des Probendispensers (20), so dass die Probe  
(10) vom Probendispenser (20) entlang einer Flugbahn (11) zu  
einer vorbestimmten Ablageposition (32) auf dem Substrat (30)  
bewegt wird,
- dadurch gekennzeichnet, dass**
- 15 - wenigstens ein Teil der Flugbahn (11) gegen elektrische  
Störfelder abgeschirmt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Abschirmung gegen  
elektrische Störfelder mit einer Abschirmelektrode (40) er-  
20 folgt, die entlang der Flugbahn (11) angeordnet ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem als Abschirm-  
elektrode (40) mindestens eine Elektrodenhülse (41), eine Be-  
schichtung (46) auf dem Substrat (30) und/oder ein leitfähi-  
25 ges Teil des Substrats (30) verwendet wird.
4. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprü-  
che, bei dem sich die Abschirmelektrode (40) auf einem freien  
Potential befindet.
- 30 5. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprü-  
che, bei dem die Abschirmelektrode (40) mit einem vorbestimm-  
ten elektrischen Bezugspotential verbunden wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5, bei dem die Abschirmelektrode (40) mit dem Massepotential verbunden wird.

7. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 2 bis 6, bei dem die Schritte der Positionierung und Betätigung des Probendispensers (20) aufeinander folgend mehrfach durchgeführt werden, so dass mehrere Proben auf verschiedenen Flugbahnen an verschiedenen Ablagepositionen (32) angeordnet werden und auf dem Substrat (30) mindestens ein Probenarray (12) bilden, wobei die zu jeweils einem Probenarray (12) führenden Flugbahnen gemeinsam mit der Abschirmelektrode (40) gegen elektrische Störfelder abgeschirmt werden.

8. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem als Substrat eine Reaktionsplatte mit Kompartimenten (34) verwendet wird, auf deren Böden die Proben (10) oder mehrere Probenarrays (12) abgelegt werden.

9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem als Reaktionsplatte eine Mikro- oder Nanotiterplatte mit einer Anordnung von Näpfen verwendet wird, auf deren Böden die Probe (10) oder das mindestens eine Probenarray (12) abgelegt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, bei dem mit der Abschirmelektrode (40) eine elektrische Abschirmung gegen elektrische Störfelder erfolgt, die von seitlichen Wänden (33) der Kompartimente oder Näpfe ausgehen.

11. Verfahren nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche 8 bis 10, bei dem zur elektrischen Abschirmung eine Abschirmelektrode (40) mit einer Vielzahl von Elektrodenhülse (41) verwendet wird, die jeweils für einen der Näpfe oder eines der Kompartimente vorgesehen sind.

12. Substrat (30) zur Aufnahme von Proben (10), mit einem Substratkörper (31), auf dessen Oberfläche mindestens eine Ablageposition (32) vorgesehen ist,

5 **gekennzeichnet durch**

eine Abschirmelektrode (40), die zur elektrostatischen Abschirmung des Raumes oberhalb der mindestens einen Ablageposition (32) gegen elektrische Störfelder eingerichtet ist.

10 13. Substrat nach Anspruch 12, bei dem die Abschirmelektrode (40) mindestens eine Elektrodenhülse (41) umfasst, die an einem Ende einen umlaufenden Haltekragen (42) aufweist.

14. Substrat nach Anspruch 13, bei dem die Abschirmelektrode  
15 (40) eine Vielzahl von Elektrodenhälsen (41) umfasst, deren Haltekragen (42) zu einer Basisplatte (43) verbunden sind.

15. Substrat nach Anspruch 14, das durch eine Mikro- oder Nanotiterplatte mit einer Vielzahl von Näpfen gebildet wird,  
20 wobei die Elektrodenhälsen (41) an der Basisplatte (43) matrixförmig in geraden Reihen und Spalten entsprechend der Anordnung der Näpfe der Mikro- oder Nanotiterplatte positioniert sind.

25 16. Substrat nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 15, bei dem eine Justiereinrichtung (50) vorgesehen ist, mit der die Position der mindestens eine Elektrodenhülse (41) relativ zum Substrat (30) einstellbar ist.

30 17. Substrat nach Anspruch 16, bei dem die Justiereinrichtung (50) eine Höhen- und/oder eine Lateraleinstellung (51, 52) umfasst.

18. Substrat nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 17, bei dem der Haltekragen (42) oder die Basisplatte (43) einen Elektrodenanschluss zur Verbindung mit einem Referenzpotential aufweist.

5

19. Substrat nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 18, bei dem die Abschirmelektrode (40) aus Metall oder elektrisch leitfähigem Kunststoff gebildet ist.

10 20. Substrat nach Anspruch 11, bei dem die Abschirmelektrode (40) durch eine Beschichtung (46) auf dem Substrat (30) gebildet wird.

21. Substrat nach Anspruch 20, bei dem das Substrat (30) durch eine Mikro- oder Nanotiterplatte mit einer Vielzahl von Näpfen gebildet wird und die Beschichtung (46) auf Innenwänden der Näpfe (34) und auf einer Oberseite der Mikro- oder Nanotiterplatte vorgesehen ist.

20 22. Substrat nach Anspruch 20 oder 21, bei dem die Beschichtung (46) eine Metallbeschichtung oder eine Beschichtung aus leitfähigem Kunststoff umfasst.

23. Substrat nach Anspruch 11, bei dem die Abschirmelektrode (40) zumindest teilweise durch das Substrat (30) gebildet wird.

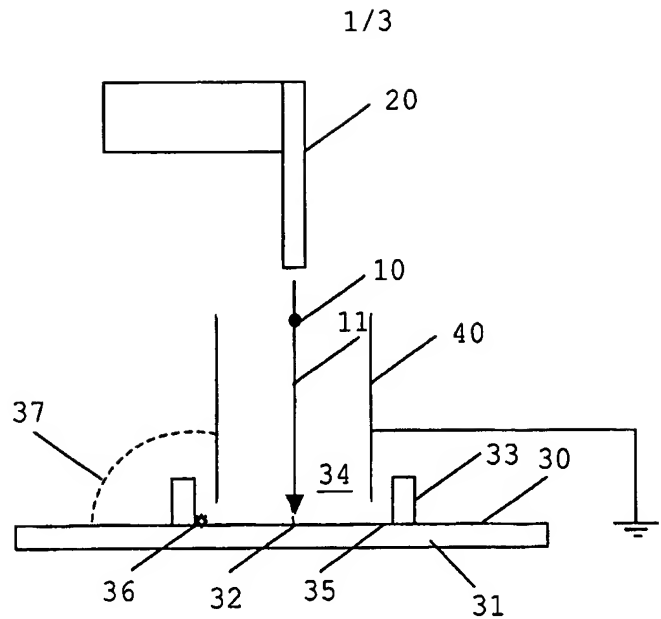
24. Substrat nach Anspruch 23, das zumindest teilweise aus leitfähigem Kunststoff besteht.

30

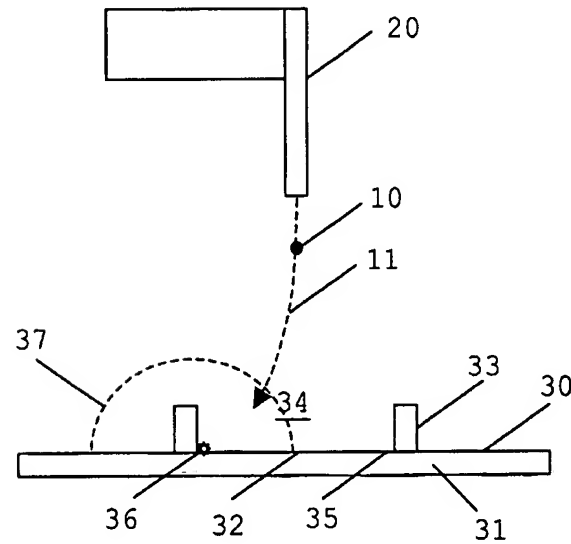
25. Substrat nach Anspruch 23 oder 24, das durch eine Mikro- oder Nanotiterplatte gebildet wird.

26. Abschirmelektrode (40) für mindestens ein Kompartiment einer Reaktionsplatte, mit mindestens einer Elektrodenhülse (41), die an einem Haltekragen (42) oder einer Basisplatte (43) angeordnet ist, wobei der Haltekragen (42) oder die Basisplatte (43) zur Auflage auf der Oberseite der Reaktionsplatte derart eingerichtet ist, das die Elektrodenhülse (41) jeweils in eines der Kompartimente (34) der Reaktionsplatte hineinragt.
27. Abschirmelektrode nach Anspruch 26, bei der am Basisteil (43) eine Vielzahl von Elektrodenhülsen (41) matrixartig in gerade Reihen und Spalten entsprechend der Anordnung der Kompartimente der Reaktionsplatte vorgesehen ist.
28. Abschirmelektrode nach Anspruch 26 oder 27, die einen Elektrodenanschluss (45) zur Verbindung mit einem Referenzpotential aufweist.
29. Abschirmelektrode nach mindestens einem der Ansprüche 26 bis 28, die eine Eingriffseinrichtung (44) zum Eingriff eines Werkzeugs aufweist.
30. Abschirmelektrode nach mindestens einem der Ansprüche 26 bis 29, die mit einer Justiereinrichtung (50) zur Höhen- und/oder Lateraleinstellung relativ zur Reaktionsplatte ausgestattet ist.
31. Verwendung einer Metallhülse zur elektrostatischen Abschirmung bei der Ablage von Proben (10) oder Probenarrays (12) mit einem berührungslos arbeitenden Dispenser (20) auf einer Reaktionsplatte.

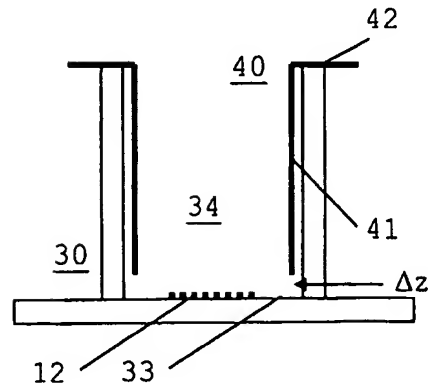




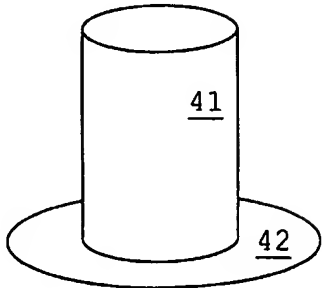
Figur 1



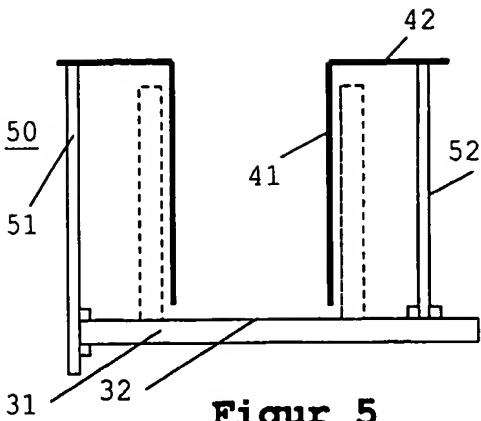
Figur 2



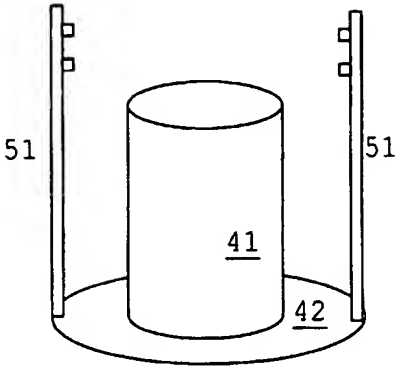
Figur 3



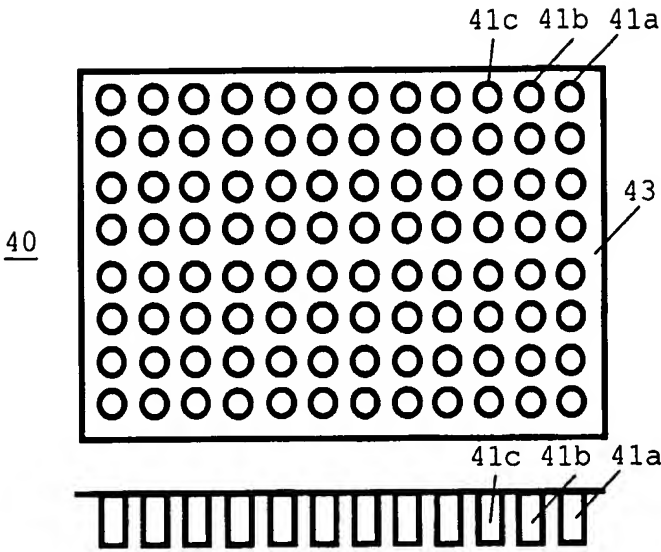
Figur 4



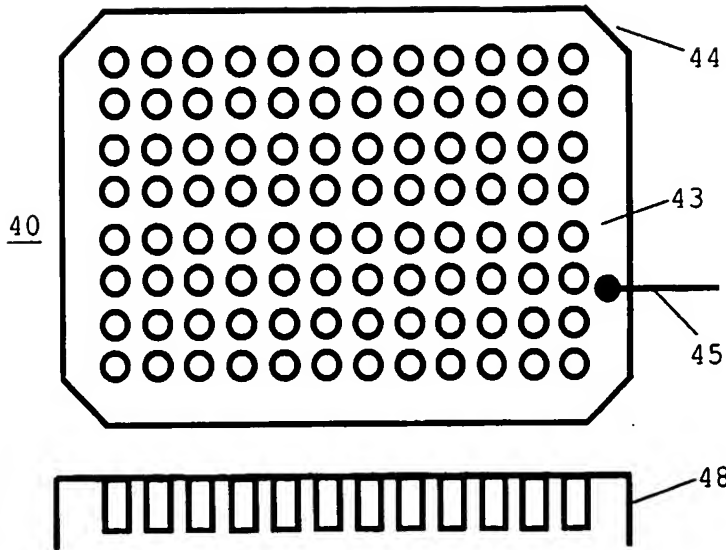
**Figur 5**



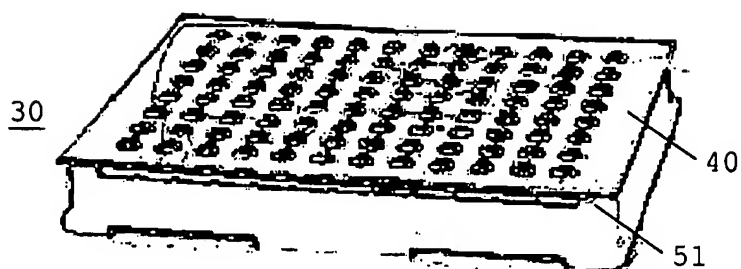
**Figur 6**



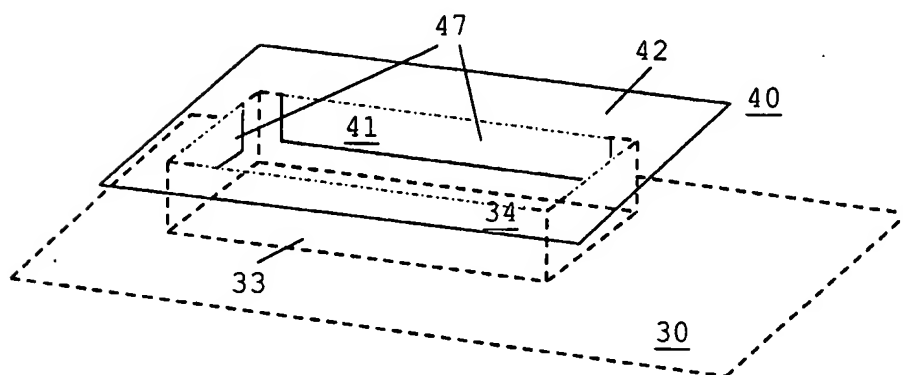
**Figur 7**



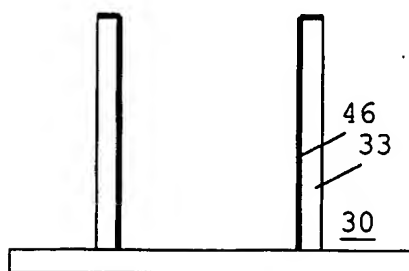
**Figur 8**



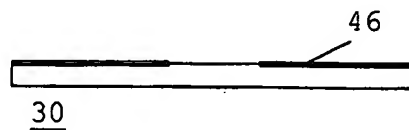
Figur 9



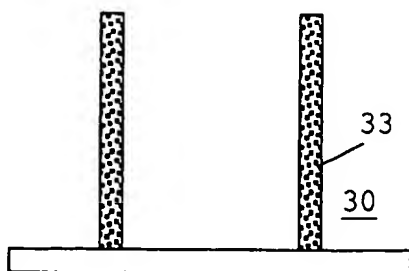
Figur 10



Figur 11



Figur 12



Figur 13